

**Über das Verhalten
der alkalischen Leucocytenphosphatase
unter Einwirkung
von Supronal und Pyrexal**

Mainz 1965

**von
Roswitha Zentgraf**

Aus der I. Medizinischen Universitäts-Poliklinik

Mainz

(Direktor: Prof.Dr.med.R.Duesberg)

"Über das Verhalten der alkalischen Leucocyten-
phosphatase unter Einwirkung von Supronal und Pyrexal"

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Würde des Doktors der
hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

Roswitha Zentgraf

aus Tribschütz/Saale

Mainz

1965

DEKAN: Prof. Dr.med. G. Korting
REFERENT: Prof. Dr.med. L. Friederici
KORREFERENT: Prof. Dr.med. R. Duesberg



Inhaltsübersicht

A. Einführung:

- 1.) Allgemeines über Enzyme in den Leukocyten
- 2.) Darstellung der alkalischen Phosphatase

B. Phosphataseuntersuchungen an Kaninchen bei Einwirkung von Supronal und Pyrexal

- 1.) Methodik
- 2.) Versuchsdurchführung und Versuchsergebnisse
in Tabellen
- 3.) Auswertung der Versuchsergebnisse
- 4.) Diskussion

C. Zusammenfassung

D. Graphische Darstellung der Regressionsgeraden

E. Literatur

Alkalische Phosphatase in den Leukocyten unter Ein-
wirkung von Sulfonamiden und Pyrexal

Einführung:

Die Leukocyten im Organismus sind mit vielseitigen Aufgaben belastet. Denkt man dabei nur an ihre aktive Leistung bei der Infektabwehr und ihrer phagocytären und beweglichen Eigenschaften, so ist uns die Ausstattung ihres umfangreichen und aktiven Fermentapparates erklärlich, denn ohne denselben wäre eine Reihe von Zellfunktion nicht denkbar. Demzufolge wurde bisher in den Leukocyten eine große Zahl von Fermenten nachgewiesen und untersucht.

Neben den zuerst von M ü l l e r und J o c h m a n n gefundenen Proteasen in den Granulocyten sind Diastasen und Lipasen vorwiegend in den Monocyten bekannt.

P o l l i konnte Amylasen im Cytoplasma der weißen Blutkörperchen und F l e i s h e r Glycyl-Glycin-Dipeptidase in Lymphocyten, weniger in segmentkernigen Granulocyten nachweisen.

Hohen diagnostischen Wert zur Abgrenzung myeloischer von anderen weißen Blutzellen fallen der Oxydase und Peroxydase zu.

Ferner konnte W a c h s t e i n Dehydrasen histochemisch untersuchen, die den Leukocyten reduzierende Eigenschaften verleihen.

Schließlich wären noch die 5-Nucleotidasen, die zuerst von R e i s gefunden wurden, zu erwähnen.

Von den hydrolytischen Enzymen der Leukocyten sind vorwiegend die Phosphatasen bestimmt worden. Sie spalten Mono- Di- und Triphosphatester und zwar wie einheitlich angenommen wird bei einem ph-Optimum von 9,2 - 9,4 (D e a n e).

Die Molekularstruktur der Phosphatasen wurde bisher noch nicht aufgeklärt. Bei der alkalischen Phosphatase scheint es sich um einen komplexen spezifischen Eiweißkörper zu handeln, der mit einem Peptid oder einer Aminosäure sowie mit einem zweiwertigen Metall (Mg) verbunden ist (R e m y und M e n d e).

Mit der Darstellung der alkalischen Phosphatase beschäftigten sich seit vielen Jahren zahlreiche Untersucher. Schon 1931 gelang es U m e n o in den weißen Blutkörperchen der Kaninchen und auch des Menschen, Phosphatase in reichlicher Menge nachzuweisen. Einen gewaltigen Fortschritt bedeutete die 1959 von G o m o r i und T a k a m a t s u entwickelte Methode zum histochemischen Nachweis der alkalischen Phosphatase.

Mittels der histochemischen Methode kann im Gegensatz zum biochemischen Nachweis jede einzelne Zelle untersucht werden. Der biochemischen Darstellungsmethode bedienten sich besonders V a l e n t i n e und B e c k sowie R e m y und M e n d e .

1946 stellte W a c h s t e i n die alkalische Phospha-

tase in den weißen Blutzellen fest. Seine **Ergebnisse** wurden bald darauf von P l u m bestätigt. Jedoch war nicht immer eine genaue Beurteilung möglich, da es nach der angegebenen Methode von G o m o r i oft zu positiven Zellkernreaktionen kam. Mit den später modifizierten Färbemethoden stellte sich die alkalische Phosphatase niemals mehr im Zellkern dar, sondern nur im Protoplasma (F r i e d e r i c i).

Nach übereinstimmenden histochemischen Untersuchungen von F r i e d e r i c i, K e r p o l a, H a i g h t und R o s s i t t e r sowie W i l t s h a w und M o l l o n e y enthalten nur jugendliche, stab- und segmentkernige Leukocyten alkalische Phosphatase in nachweisbaren Mengen, während die unreifen Vorstufen stets phosphatasefrei sind. Die saure Phosphatase läßt sich dagegen in den lymphatischen Elementen, besonders bei der Lymphadenose finden (F r i e d e r i c i).

Eine andere Gruppe von Autoren befaßte sich besonders mit dem Anteil der phosphatase-positiven Zellen und dem unterschiedlichen Vorkommen beim Gesunden. So fand P l u m beim Menschen ein Drittel der neutrophilen Granulocyten in der Blutbahn, bei Katten und Kaninchen zwei Drittel phosphatasehaltig. K a p l o w nennt beim Gesunden einen Durchschnitt von 22%, M e r k e r und H e i l m e y e r von 32,3% und der Prozentsatz von K n o b l a u c h liegt im Durchschnitt bei 12,7%. Der Phosphatasegehalt der einzelnen Zelle ist beim Gesunden nur sehr schwach, so fand K a p l o w keine Zelle der

Gruppe 3 und 4 und K n o b l a u c h bei einer Gruppeneinteilung von 0-3, beobachtete die Gruppe 2 wenig und 3 nie. Der heute gültige normale Phosphatasewert für den Menschen liegt bei 180 ± 40 (K e m y).

Ziel und Zweck der vorliegenden Arbeit soll es sein, mittels der histochemischen Untersuchungsmethode beim Kaninchen zu prüfen, welche Relation zwischen der alkalischen Leukocytenphosphat-seaktivität und den Sulfonamiden einerseits und von Pyrexal andererseits besteht.

Phosphataseuntersuchungen an Kaninchen bei

Einwirkung von Supronal und Pyrexal

Methodik:

Zur Darstellung der alkalischen Phosphatase in den Blutaussstrichen wurde die von F r i e d e r i c i modifizierte Methode nach G o m o r i und T a k a m a t s u angewandt.

Der histochemische Nachweis der Phosphatasen beruht auf folgendem Prinzip: Durch Bebrütung der Ausstrichpräparate mit Glycerophosphat bei alkalischer Reaktion und Anwesenheit von Calciumsalzen wird das freiwerdende Phosphorsäureion als schwer lösliches Ca-Phosphat gefällt, welches dann in metallisches Silber oder schwarzes Cobaltsulfid umgewandelt wird (F r i e d e r i c i).

Die angefertigten luftgetrockneten Blutaussstriche wurden in Aceton fixiert, darauf kurz in eine 0,25%ige Celloidinlösung eingetaucht und nach Durchlaufen der absteigenden Alkoholreihe in Aqua dest. abgespült und 12-15 Stunden in einer frisch bereiteten, vorgewärmten Bebrütungslösung bei 37°C inkubiert.

Die Bebrütungslösung setzte sich zusammen aus:

Natrium-β-Glycerophosphat	0,6g
Natrium-Veronal	1,0g
CaCl ₂ (2%ig)	40-50ml
MgCl ₂ (10%ig)	20 Tropfen
Aqua dest.	ad 100 ml

Nach der Inkubationszeit abspülen in Wasser und Einbringen in 2%ige Cobaltchloridlösung für 2-3 Minuten.

Anschließend wiederholtes Abspülen in Aqua dest. und 5 Minuten in eine verdünnte Amonsulfidlösung einstellen, welcher kräftiges Abspülen in Leitungswasser folgt.

Durch anschließende Gegenfärbung mit Giemsa(verdünnt) wurde eine gute Darstellung der Kerne erzielt.(3 Min.)

Um Artefakte auszuschließen, wurden der oben benannten Bebrütungslösung zur Kontrolle in heißem Wasser(90°C) inaktivierte Ausstriche des gleichen Materials beige-fügt. Die alkalische Phosphatase stellte sich als ein schwarzer, körniger Niederschlag im Cytoplasma ausgereifter Granulocyten dar.

Zur Auswertung der Phosphataseaktivität wurde der von K a p l o w angegebene Phosphatase-Index benutzt.

Danach zählte man 100 Neutrophile aus und gliederte

sie je nach Intensität der Anfärbung in verschiedene Gruppen zwischen 0 (keine Reaktion) und 4 (sehr starke Reaktion) ein. Durch Multiplikation mit dem jeweils betreffenden Faktor, der sich nach der Stärke der Anfärbung richtete, ergab sich der Phosphatase-Index, der somit zwischen 0 und 400 liegen kann.

Es ist aber natürlich nicht zu vergessen, daß es sich nur um eine Schätzmethode handelt, die demzufolge entsprechenden Ungenauigkeiten nach sich zieht. Die Zählung erfolgte daher jeweils in Doppelbestimmung, wobei sich eine gute Übereinstimmung feststellen ließ.

Versuchsdurchführung und Versuchsergebnisse in Tabellen:

An 10 gesunden Kaninchen beiderlei Geschlechts wurde die Aktivitätsänderung der alkalischen Leukocytenphosphatase bei Einwirkung von Supronal und Pyrexal unter laufender Leukocytenkontrolle geprüft. Vor der ersten Injektion wurden die betreffenden Normalwerte ermittelt. Die tägliche Dosierung von Solu-Supronal liegt beim Kaninchen bei 0,1g/kg Körpergewicht; da die Gewichte der Versuchstiere einheitlich ca. 4,0kg betrugen, war eine tägliche Verabreichung von 2 ml Supronal notwendig (0,4 g entsprechen 2 ml). Anstatt der täglichen Gaben beschränkten wir uns bei allen Versuchskaninchen auf eine Injektion an jedem 2. Tag und einer entsprechenden Einzeldosis von 4 ml Supronal intraperitoneal.

Insgesamt erhielt jedes Tier 10 Injektionen. Die Pyrexalinjektion von 1 ml Pyrexal i. v. wurde beim ersten Versuchstier einige Tage nach der 10. Supronalinjektion, bei den Versuchstieren 2 bis 8 unmittelbar nach der letzten Supronalgabe verabreicht, während Versuchstier 9 und 10 ohne Pyrexal weiterbeobachtet wurden. Desweiteren kontrollierten wir im Anschluß an die Pyrexalinjektionen die Temperatur der Kaninchen.

In den nun folgenden Tabellen finden wir eine Zusammenstellung der einzelnen Versuchsergebnisse.

Täglich wurden aus 2 bzw. 3 Blutausstrichen jeweils 100 neutrophile Leukocyten ausgezählt, welche in die 4 Gruppen eingeteilt und mit dem betreffenden Multiplikationsfaktor multipliziert, den Phosphataseindex ergaben. Die erste Supronalinjektion erfolgte bereits nach der letzten Normalwertbestimmung, während die 10.(letzte) Injektion am 17. Tag verabreicht wurde.

Errechnung des Phosphatase-Index in den segmentkernigen Leukocyten:

Versuchstier 1 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
1	0	24	-	-			
	1	11	1	11			
	2	17	2	34	220		
	3	17	3	51			
	4	31	4	124			
	0	20	-	-			
	1	20	1	20			
	2	16	2	32	196	204	6680
	3	32	3	96			
	4	12	4	48			
	0	21	-	-			
	1	15	1	15			
	2	22	2	44	197		
	3	30	3	90			
	4	12	4	48			
	0	25	-	-			
	1	30	1	30			
	2	30	2	60	136		
	3	14	3	42			
	4	1	4	4			
2	0	15	-	-			
	1	19	1	19			
	2	35	2	70	186	163	4740
	3	27	3	81			
	4	4	4	16			
	0	15	-	-			
	1	23	1	23			
	2	45	2	90	166		
	3	15	3	45			
	4	2	4	8			
	0	11	-	-			
	1	61	1	61			
3	2	21	2	42	124		
	3	7	3	21			
	4	-	4	-			
	0	10	-	-			
	1	65	1	65			
	2	20	2	40	120	123	8400
	3	5	3	15			
	4	-	4	-			
	0	14	-	-			
	1	58	1	58			
	2	19	2	38	126		
	3	6	3	18			

Versuchstier 1 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
	0	10	—	—			
	1	44	1	44			
	2	20	2	40	174		
	3	14	3	42			
	4	12	4	48			
1	0	20	—	—			
	1	31	1	31			
	2	21	2	42	169	167	3860
	3	16	3	48			
	4	12	4	48			
	0	14	—	—			
	1	40	1	40			
	2	25	2	50	157		
	3	17	3	51			
	4	4	4	16			
	0	7	—	—			
	1	40	1	40			
	2	33	2	66	172		
	3	14	3	42			
	4	6	4	24			
3	0	15	—	—			
	1	36	1	36			
	2	16	2	32	190	173	4720
	3	10	3	30			
	4	23	4	92			
	0	13	—	—			
	1	41	1	41			
	2	29	2	58	158		
	3	9	3	27			
	4	8	4	32			
	0	6	—	—			
	1	19	1	19			
	2	24	2	48	250		
	3	21	3	63			
	4	30	4	120			
5	0	7	—	—			
	1	41	1	41			
	2	28	2	56	213	225	11820
	3	20	3	60			
	4	14	4	56			
	0	11	—	—			
	1	24	1	24			
	2	23	2	46	213		
	3	25	3	75			
	4	17	4	68			

Versuchstier 1 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamtzahl
7	0	10	-	-			
	1	45	1	45			
	2	10	2	20	193		
	3	12	3	36			
	4	23	4	92			
	0	9	-	-			
	1	39	1	39			
	2	15	2	30	212	181	8040
	3	17	3	51			
	4	23	4	92			
	0	13	-	-			
	1	57	1	57			
	2	14	2	28	139		
	3	10	3	30			
	4	6	4	24			
9	0	6	-	-			
	1	24	1	24			
	2	30	2	60	222		
	3	22	3	66			
	4	18	4	72			
	0	8	-	-			
	1	45	1	45			
	2	28	2	56	163	186	8020
	3	14	3	42			
	4	5	4	20			
	0	12	-	-			
	1	39	1	39			
	2	24	2	48	174		
	3	13	3	39			
	4	12	4	48			
11	0	15	-	-			
	1	50	1	50			
	2	22	2	44	136		
	3	10	3	30			
	4	3	4	12			
	0	7	-	-			
	1	24	1	24			
	2	20	2	40	235	199	5860
	3	25	3	75			
	4	24	4	96			
	0	6	-	-			
	1	28	1	28			
	2	21	2	42	226		
	3	24	3	72			
	4	21	4	84			

Versuchstier 1 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
	0	8	-	-			
	1	13	1	13			
	2	3	2	6	300		
	3	23	3	69			
	4	53	4	212			
13	0	9	-	-			
	1	16	1	16			
	2	11	2	22	256	279	8060
	3	38	3	114			
	4	26	4	104			
	0	11	-	-			
	1	12	1	12			
	2	8	2	16	282		
	3	22	3	66			
	4	47	4	188			
	0	8	-	-			
	1	12	1	12			
	2	15	2	30	275		
	3	27	3	81			
	4	38	4	152			
15	0	12	-	-			
	1	6	1	6			
	2	17	2	34	259	278	6740
	3	25	3	75			
	4	36	4	144			
	0	9	-	-			
	1	9	1	9			
	2	7	2	14	302		
	3	21	3	63			
	4	54	4	216			
	0	5	-	-			
	1	12	1	12			
	2	19	2	38	284		
	3	22	3	66			
	4	42	4	168			
17	0	8	-	-			
	1	4	1	4			
	2	6	2	12	306	279	6020
	3	38	3	114			
	4	44	4	176			
	0	8	-	-			
	1	23	1	23			
	2	18	2	36	247		
	3	16	3	48			
	4	35	4	140			

Versuchstier 1 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
	0	5	-	-			
	1	17	1	17			
	2	23	2	46	251		
	3	32	3	96			
	4	23	4	92			
29	0	14	-	-			
	1	11	1	11			
	2	12	2	24	237	248	12030
	3	50	3	150			
	4	13	4	52			
	0	11	-	-			
	1	16	1	16			
	2	10	2	20	257		
	3	31	3	93			
	4	32	4	128			
	0	10	-	-			
	1	13	1	13			
	2	11	2	22	270		
	3	29	3	87			
	4	37	4	148			
31	0	6	-	-			
	1	12	1	12			
	2	8	2	16	283	279	6620
	3	41	3	123			
	4	33	4	132			
	0	6	-	-			
	1	12	1	12			
	2	8	2	16	284		
	3	40	3	120			
	4	34	4	136			

Temperaturmessung: normal : 36,7°C
nach 20 Minuten : 38,2°C
nach 60 Minuten : 39,4°C

Versuchstier 2 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
	0	45	-	-			
	1	53	1	53			
	2	2	2	4	57		
	3	-	3	-			
	4	-	4	-			
1	0	42	-	-		63	7780
	1	48	1	48			
	2	10	2	20	68		
	3	-	3	-			
	4	-	4	-			
	0	26	-	-			
	1	41	1	41			
	2	18	2	36	125		
	3	12	3	36			
	4	3	4	12			
2	0	44	-	-		91	7720
	1	54	1	54			
	2	2	2	4	58		
	3	-	3	-			
	4	-	4	-			
	0	43	-	-			
	1	36	1	36			
	2	14	2	28	85		
	3	7	3	21			
	4	-	4	-		98	8460
3	0	41	-	-			
	1	21	1	21			
	2	25	2	50	110		
	3	13	3	39			
	4	-	4	-			

Mittlerer Normalwert: Phosphataseindex : 84

Leukocyten : 8105/mm³

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
	0	22	-	-			
	1	8	1	8			
	2	25	2	50	202		
	3	36	3	108			
1	4	9	4	36		205	6580
	0	26	-	-			
	1	11	1	11			
	2	17	2	34	209		
	3	20	3	60			
	4	26	4	104			
	0	16	-	-			
	1	14	1	14			
	2	16	2	32	238		
	3	24	3	72			
3	4	30	4	120		219	9340
	0	21	-	-			
	1	10	1	10			
	2	27	2	54	200		
	3	32	3	96			
	4	10	4	40			
	0	18	-	-			
	1	5	1	5			
	2	5	2	10	291		
	3	12	3	63			
5	4	60	4	240		285	7500
	0	13	-	-			
	1	5	1	5			
	2	8	2	16	279		
	3	38	3	114			
	4	36	4	144			
	0	19	-	-			
	1	10	1	10			
	2	9	2	18	253		
	3	23	3	69			
7	4	39	4	156		264	8080
	0	18	-	-			
	1	12	1	12			
	2	1	2	2	276		
	3	14	3	42			
	4	55	4	220			
	0	16	-	-			
	1	14	1	14			
	2	3	2	6	258		
	3	30	3	90			
9	4	37	4	148		245	8560
	0	15	-	-			
	1	19	1	19			
	2	10	2	20	232		
	3	31	3	93			
	4	25	4	100			

Versuchstier 2 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Versuchstier 3 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
1	0	57	-	-			
	1	38	1	38			
	2	4	2	8	49		
	3	1	3	3			
	4	-	4	-		102	6480
	0	35	-	-			
	1	11	1	11			
	2	21	2	42	154		
	3	31	3	93			
	4	2	4	8			
2	0	26	-	-			
	1	67	1	67			
	2	6	2	12	82		
	3	1	3	3			
	4	-	4	-		78	5980
	0	36	-	-			
	1	54	1	54			
	2	10	2	20	74		
	3	-	3	-			
	4	-	4	-			
3	0	15	-	-			
	1	64	1	64			
	2	17	2	34	110		
	3	4	3	12			
	4	-	4	-		93	4260
	0	30	-	-			
	1	64	1	64			
	2	6	2	12	76		
	3	-	3	-			
	4	-	4	-			

Mittlere Normalwerte:

Phosphataseindex: 91

Leukocyten : 5573/mm³

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
	0	21	-	-			
	1	8	1	8			
	2	21	2	42	218		
	3	32	3	96			
1	4	18	4	72		207	5180
	0	32	-	-			
	1	7	1	7			
	2	15	2	30	196		
	3	25	3	75			
	4	21	4	84			
	0	12	-	-			
	1	11	1	11			
	2	22	2	44	246		
	3	29	3	87			
3	4	26	4	104		246	5380
	0	10	-	-			
	1	9	1	9			
	2	22	2	44	246		
	3	43	3	129			
	4	16	4	64			
	0	8	-	-			
	1	6	1	6			
	2	26	2	52	262		
	3	36	3	108			
5	4	24	4	96		245	6840
	0	2	-	-			
	1	13	1	13			
	2	40	2	80	228		
	3	37	3	111			
	4	8	4	24			
	0	27	-	-			
	1	18	1	18			
	2	4	2	8	209		
	3	21	3	63			
7	4	30	4	120		225	5200
	0	18	-	-			
	1	22	1	22			
	2	5	2	10	242		
	3	10	3	30			
	4	45	4	180			
	0	14	-	-			
	1	7	1	7			
	2	9	2	18	279		
	3	26	3	78			
9	4	44	4	176		280	5300
	0	15	-	-			
	1	3	1	3			
	2	8	2	16	281		
	3	34	3	102			
	4	40	4	160			

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
	0	11	-	-			
	1	8	1	8			
	2	1	2	2	315		
11	3	15	3	45			
	4	65	4	260		295	5960
	0	14	-	-			
	1	11	1	11			
	2	6	2	12	276		
	3	23	3	69			
	4	46	4	184			
	0	3	-	-			
	1	6	1	6			
	2	6	2	12	338		
13	3	20	3	60			
	4	65	4	260		327	4360
	0	2	-	-			
	1	5	1	5			
	2	12	2	24	317		
	3	36	3	108			
	4	45	4	180			
	0	2	-	-			
	1	10	1	10			
	2	3	2	6	307		
15	3	49	3	147			
	4	36	4	144		302	6860
	0	11	-	-			
	1	10	1	10			
	2	3	2	6	297		
	3	23	3	69			
	4	53	4	212			
	0	4	-	-			
	1	10	1	10			
	2	3	2	6	321		
17	3	27	3	81			
	4	56	4	224		325	4640
	0	1	-	-			
	1	3	1	3			
	2	3	2	6	328		
	3	45	3	135			
	4	48	4	184			
	0	7	-	-			
	1	12	1	12			
	2	7	2	14	310		
19	3	12	3	36			
	4	62	4	248		320	4780
	0	5	-	-			
	1	7	1	7			
	2	6	2	12	331		
	3	16	3	48			
	4	66	4	264			

Versuchstier 3 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
	0	-	-	-			
	1	5	1	5			
	2	13	2	26	319		
	3	40	3	120			
21	4	42	4	168		328	7300
	0	1	-	-			
	1	5	1	5			
	2	3	2	6	337		
	3	38	3	114			
	4	53	4	212			
	0	4	-	-			
	1	6	1	6			
	2	8	2	16	324		
	3	26	3	78			
23	4	56	4	224		321	5700
	0	2	-	-			
	1	8	1	8			
	2	4	2	8	317		
	3	33	3	99			
	4	53	4	212			

Temperaturmessung: normal : 38,0°C
 nach 20 Min. : 39,0°C
 nach 60 Min. : 40,3°C

Versuchstier 4 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
1	0	9	-	-			
	1	14	1	14			
	2	38	2	76	212		
	3	34	3	102			
	4	5	4	20		193	6600
	0	9	-	-			
	1	33	1	33			
	2	40	2	80	175		
	3	18	3	54			
	4	2	4	8			
2	0	16	-	-			
	1	24	1	24			
	2	35	2	70	173		
	3	21	3	63			
	4	4	4	16		179	6160
	0	18	-	-			
	1	15	1	15			
	2	37	2	74	185		
	3	24	3	72			
	4	6	4	24			
3	0	22	-	-			
	1	4	1	4			
	2	24	2	48	215		
	3	37	3	111			
	4	13	4	52		203	5480
	0	20	-	-			
	1	10	1	10			
	2	32	2	64	192		
	3	34	3	102			
	4	4	4	16			

Mittlere Normalwerte : Phosphataseindex : 191

Leukocyten : 6080/mm³

Versuchstier 4 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
11	0	4	-	-			
	1	22	1	22			
	2	26	2	52	226		
	3	40	3	120			
	4	8	4	32		243	5000
	0	8	-	-			
	1	11	1	11			
	2	21	2	42	260		
13	3	33	3	99			
	4	27	4	108			
	0	12	-	-			
	1	19	1	19			
	2	17	2	34	221		
	3	40	3	120			
	4	12	4	48		220	6160
	0	9	-	-			
15	1	27	1	27			
	2	15	2	30	218		
	3	35	3	105			
	4	14	4	56			
	0	6	-	-			
	1	27	1	27			
	2	20	2	40	223		
	3	32	3	96			
17	4	15	4	60		238	6040
	0	5	-	-			
	1	20	1	20			
	2	8	2	16	256		
	3	48	3	144			
	4	19	4	76			
	0	13	-	-			
	1	20	1	20			
19	2	14	2	28	225		
	3	35	3	105			
	4	18	4	72		216	4880
	0	7	-	-			
	1	29	1	29			
	2	21	2	42	207		
	3	36	3	108			
	4	7	4	28			
19	0	2	-	-			
	1	3	1	3			
	2	11	2	22	305		
	3	56	3	168			
	4	28	4	112		313	5040
	0	3	-	-			
	1	2	1	2			
	2	3	2	6	321		
19	3	55	3	165			
	4	37	4	148			

Versuchstier 4 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plikations- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
21	0	5	-	-			
	1	5	1	5			
	2	5	2	10	305		
	3	54	3	162			
	4	32	4	128		314	10460
	0	1	-	-			
	1	6	1	6			
	2	5	2	10	323		
	3	45	3	135			
	4	43	4	172			
23	0	5	-	-			
	1	6	1	6			
	2	5	2	10	313		
	3	39	3	117			
	4	45	4	180		310	6820
	0	8	-	-			
	1	5	1	5			
	2	4	2	8	307		
	3	38	3	114			
	4	45	4	180			

Temperaturmessung : normal : 37,7°C
 nach 20 Min. : 38,2°C
 nach 60 Min. : 39,5°C

Versuchstier 5 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozytengesamtzahl
1	0	8	-	-			
	1	5	1	5			
	2	11	2	22	282		
	3	49	3	147			
	4	27	4	108		275	3620
	0	7	-	-			
	1	3	1	3			
	2	18	2	36	269		
	3	58	3	174			
	4	14	4	56			
3	0	4	-	-			
	1	3	1	3			
	2	24	2	48	271		
	3	56	3	168			
	4	13	4	52		290	5800
	0	4	-	-			
	1	5	1	5			
	2	9	2	18	309		
	3	42	3	126			
	4	40	4	160			
5	0	4	-	-			
	1	3	1	3			
	2	6	2	12	302		
	3	61	3	183			
	4	26	4	104		296	5800
	0	5	-	-			
	1	7	1	7			
	2	10	2	20	291		
	3	40	3	120			
	4	38	4	144			
7	0	1	-	-			
	1	20	1	20			
	2	10	2	20	276		
	3	40	3	120			
	4	29	4	116		281	5740
	0	1	-	-			
	1	12	1	12			
	2	20	2	40	287		
	3	35	3	105			
	4	32	4	128			

Versuchstier 5 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
9	0	3	-	-			
	1	27	1	27			
	2	13	2	26	242		
	3	39	3	117			
	4	18	4	72		267	5620
	0	4	-	-			
	1	9	1	9			
	2	12	2	24	292		
	3	41	3	123			
	4	34	4	136			

11	0	4	-	-			
	1	7	1	7			
	2	11	2	22	274		
	3	67	3	201			
	4	11	4	44		288	6800
	0	2	-	-			
	1	1	1	1			
	2	9	2	18	303		
	3	60	3	180			
	4	28	4	104			

Der 13., 15. und 17. Tag konnte nicht ausgewertet werden.

19	0	1	-	-			
	1	3	1	3			
	2	5	2	10	348		
	3	29	3	87			
	4	62	4	248		340	6680
	0	4	-	-			
	1	2	1	2			
	2	3	2	6	333		
	3	39	3	117			
	4	52	4	208			

Versuchstier 5 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
	0	-	-	-			
	1	2	1	2			
	2	3	2	3	325		
	3	63	3	189			
21	4	32	4	128		328	13780
	0	-	-	-			
	1	2	1	2			
	2	6	2	12	331		
	3	51	3	153			
	4	41	4	164			
	0	1	-	-			
	1	7	1	7			
	2	2	2	4	339		
	3	36	3	108			
23	4	54	4	220		332	9920
	0	-	-	-			
	1	7	1	7			
	2	2	2	4	324		
	3	43	3	129			
	4	48	4	184			

Temperaturmessung : normal : 38,6°C
 nach 20 Min.: 39,3°C
 nach 60 Min.: 40,0°C

Versuchstier 6 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in%	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
1	0	9	-	-			
	1	7	1	7			
	2	20	2	20	246		
	3	57	3	171			
	4	7	4	28		237	6280
	0	10	-	-			
	1	6	1	6			
	2	30	2	60	228		
	3	54	3	162			
	4	-	4	-			
2	0	10	-	-			
	1	8	1	8			
	2	43	2	86	214		
	3	36	3	108			
	4	3	4	12		227	6900
	0	13	-	-			
	1	5	1	5			
	2	15	2	30	243		
	3	60	3	180			
	4	7	4	28			
3	0	16	-	-			
	1	9	1	9			
	2	41	2	82	199		
	3	28	3	84			
	4	6	4	24		217	6100
	0	15	-	-			
	1	4	1	4			
	2	32	2	64	235		
	3	44	3	132			
	4	5	4	20			

Mittlere Normalwerte : Phosphataseindex: 227

Leukocyten : 6427/mm³

Versuchstier 6 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatengehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
	0	5	-	-			
	1	10	1	10			
	2	30	2	60	242		
1	3	44	3	132			
	4	10	4	40		254	5600
	0	2	-	-			
	1	11	1	11			
	2	26	2	52	267		
	3	40	3	120			
	4	21	4	84			
	0	9	-	-			
	1	6	1	6			
	2	26	2	52	257		
3	3	37	3	111			
	4	22	4	88		263	8100
	0	4	-	-			
	1	11	1	11			
	2	20	2	40	270		
	3	41	3	123			
	4	24	4	96			
	0	2	-	-			
	1	8	1	8			
	2	15	2	30	295		
	3	43	3	129			
5	4	32	4	128		268	7380
	0	6	-	-			
	1	20	1	20			
	2	22	2	44	241		
	3	31	3	93			
	4	21	4	84			
	0	-	-	-			
	1	16	1	16			
	2	21	2	42	268		
	3	42	3	126			
7	4	21	4	84		274	8050
	0	9	-	-			
	1	11	1	11			
	2	8	2	16	280		
	3	35	3	105			
	4	37	4	148			
	0	6	-	-			
	1	8	1	8			
	2	12	2	24	292		
	3	36	3	108			
9	4	38	4	152		300	6340
	0	7	-	-			
	1	7	1	7			
	2	5	2	10	309		
	3	32	3	96			
	4	49	4	196			

Der 11. Tag konnte nicht ausgewertet werden.

Versuchstier 6 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
13	0	10	-	-			
	1	3	1	3			
	2	14	2	28	281		
	3	42	3	126			
	4	31	4	124		286	6800
	0	8	-	-			
	1	9	1	9			
	2	7	2	14	291		
	3	36	3	108			
	4	40	4	160			
15	0	4	-	-			
	1	12	1	12			
	2	15	2	30	273		
	3	41	3	123			
	4	27	4	108		280	6360
	0	4	-	-			
	1	6	1	6			
	2	9	2	18	288		
	3	60	3	180			
	4	21	4	84			
17	0	3	-	-			
	1	6	1	6			
	2	5	2	10	308		
	3	52	3	156			
	4	34	4	136		293	8040
	0	1	-	-			
	1	19	1	19			
	2	8	2	16	279		
	3	44	3	132			
	4	28	4	112			
19	0	3	-	-			
	1	10	1	10			
	2	11	2	22	298		
	3	38	3	114			
	4	38	4	152		300	8000
	0	-	-	-			
	1	11	1	11			
	2	12	2	24	303		
	3	40	3	120			
	4	37	4	148			

Versuchstier 6 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plikations- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
21	0	-	-	-			
	1	-	1	-			
	2	4	2	8	341		
	3	51	3	153			
	4	45	4	180		333	6080
	0	5	-	-			
	1	5	1	5			
	2	6	2	12	325		
	3	28	3	84			
	4	56	4	224			
23	0	2	-	-			
	1	6	1	6			
	2	1	2	2	336		
	3	36	3	108			
	4	55	4	220		347	6000
	0	4	-	-			
	1	1	1	1			
	2	2	2	4	359		
	3	18	3	54			
	4	75	4	300			

Temperaturmessung : normal : 38,3°C
nach 20 Min.: 38,4°C
nach 60 Min.: 39,6°C

Versuchstier 7 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- prika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
1	0	10	-	-			
	1	15	1	15			
	2	47	2	94	193		
	3	28	3	84			
	4	-	4	-		202	5300
	0	12	-	-			
	1	10	1	10			
	2	33	2	66	212		
	3	44	3	132			
	4	1	4	4			
2	0	18	-	-			
	1	2	1	2			
	2	36	2	72	210		
	3	40	3	120			
	4	4	4	16		205	5960
	0	17	0	-			
	1	12	1	12			
	2	30	2	60	200		
	3	36	3	108			
	4	5	4	20			
3	0	14	-	-			
	1	12	1	12			
	2	22	2	44	232		
	3	44	3	132			
	4	8	4	32		214	5040
	0	18	-	-			
	1	10	1	10			
	2	32	2	64	196		
	3	38	3	114			
	4	2	4	8			

Mittlere Normalwerte : Phosphataseindex: 207

Leukocyten : 5433/mm³

Versuchstier 7 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
1	0	7	-	-			
	1	14	1	14			
	2	22	2	44	252		
	3	34	3	102			
	4	23	4	92		247	5820
	0	10	-	-			
	1	12	1	12			
	2	22	2	44	242		
	3	38	3	114			
	4	18	4	72			
3	0	15	-	-			
	1	16	1	16			
	2	16	2	32	227		
	3	33	3	99			
	4	20	4	80		230	7000
	0	11	-	-			
	1	13	1	13			
	2	22	2	44	233		
	3	40	3	120			
	4	14	4	56			
5	0	5	-	-			
	1	17	1	17			
	2	16	2	32	265		
	3	32	3	96			
	4	30	4	120		253	6760
	0	9	-	-			
	1	14	1	14			
	2	24	2	48	242		
	3	32	3	96			
	4	21	4	84			
7	0	8	-	-			
	1	21	1	21			
	2	13	2	26	251		
	3	19	3	57			
	4	39	4	147		268	5640
	0	10	-	-			
	1	9	1	9			
	2	14	2	28	286		
	3	19	3	57			
	4	48	4	192			
9	0	9	-	-			
	1	10	1	10			
	2	21	2	42	258		
	3	34	3	102			
	4	26	4	104		273	6160
	0	8	-	-			
	1	2	1	2			
	2	20	2	40	289		
	3	33	3	99			
	4	37	4	148			

Der 11. Tag konnte nicht ausgewertet werden.

Versuchstier 7 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
13	0	12	-	-			
	1	10	1	10			
	2	13	2	26	263		
	3	33	3	99			
	4	32	4	128		262	7560
	0	7	-	-			
	1	10	1	10			
	2	15	2	30	261		
15	3	51	3	153			
	4	17	4	68			
	0	4	-	-			
	1	20	1	20			
	2	26	2	52	226		
	3	26	3	78			
	4	24	4	96		255	6000
	0	8	-	-			
17	1	9	1	9			
	2	14	2	28	284		
	3	29	3	87			
	4	40	4	160			
	0	1	-	-			
	1	13	1	13			
	2	14	2	28	281		
	3	48	3	144			
19	4	24	4	96		308	7120
	0	-	-	-			
	1	2	1	2			
	2	7	2	14	335		
	3	45	3	135			
	4	46	4	184			
	0	5	-	-			
	1	11	1	11			
19	2	10	2	20	298		
	3	29	3	87			
	4	45	4	180		295	5280
	0	3	-	-			
	1	12	1	12			
	2	13	2	26	291		
	3	35	3	105			
	4	37	4	148			

Versuchstier 7 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
21	0	4	-	-			
	1	6	1	6			
	2	3	2	6	341		
	3	19	3	57			
	4	68	4	272		331	5480
	0	4	-	-			
	1	3	1	3			
	2	10	2	20	321		
	3	34	3	102			
	4	49	4	196			
23	0	7	-	-			
	1	5	1	5			
	2	3	2	6	331		
	3	20	3	60			
	4	65	4	260		331	6960
	0	5	-	-			
	1	6	1	6			
	2	1	2	2	330		
	3	30	3	90			
	4	58	4	232			

Temperaturmessung : normal : 38,2°C

nach 20 Min.: 38,4°C

nach 60 Min.: 38,9°C

Versuchstier 8 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
	0	-	-	-			
	1	19	1	19			
	2	35	2	70	229		
	3	44	3	132			
1	4	2	4	8		216	10280
	0	1	-	-			
	1	26	1	26			
	2	41	2	82	204		
	3	32	3	96			
	4	-	4	-			
	0	10	-	-			
	1	9	1	9			
	2	34	2	68	222		
	3	43	3	129			
2	4	4	4	16		221	8760
	0	17	-	-			
	1	4	1	4			
	2	21	2	42	221		
	3	57	3	171			
	4	1	4	4			
	0	23	-	-			
	1	10	1	10			
	2	20	2	40	202		
	3	36	3	108			
3	4	11	4	44		220	8600
	0	24	-	-			
	1	2	1	2			
	2	9	2	18	238		
	3	44	3	132			
	4	21	4	84			

Mittlere Normalwerte : Phosphataseindex: 219
 Leukocyten : 9213/mm³

Versuchstier 8 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
11	0	2	-	-			
	1	16	1	16			
	2	20	2	40	264		
	3	40	3	120			
	4	22	4	88		256	10200
	0	7	-	-			
	1	20	1	20			
	2	12	2	24	247		
	3	41	3	123			
	4	20	4	80			
13	0	5	-	-			
	1	5	1	5			
	2	8	2	16	302		
	3	47	3	141			
	4	35	4	140		273	10980
	0	10	-	-			
	1	12	1	12			
	2	17	2	34	244		
	3	54	3	170			
	4	7	4	28			
15	0	2	-	-			
	1	10	1	10			
	2	12	2	24	265		
	3	73	3	219			
	4	3	4	12		282	13480
	0	-	-	-			
	1	16	1	16			
	2	10	2	20	300		
	3	32	3	96			
	4	42	4	168			
17	0	4	-	-			
	1	6	1	6			
	2	2	2	4	314		
	3	48	3	144			
	4	40	4	160		289	12080
	0	8	-	-			
	1	13	1	13			
	2	10	2	20	264		
	3	45	3	135			
	4	24	4	96			
19	0	5	-	-			
	1	25	1	25			
	2	3	2	6	276		
	3	23	3	69			
	4	44	4	176		283	9920
	0	4	-	-			
	1	14	1	14			
	2	6	2	12	290		
	3	40	3	120			
	4	36	4	144			

Versuchstier 8 (nach Einwirkung von Pyrexal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
21	0	5	-	-			
	1	8	1	8			
	2	11	2	22	303		
	3	31	3	93			
	4	45	4	180		315	16880
	0	3	-	-			
	1	8	1	8			
	2	2	2	4	328		
	3	32	3	96			
	4	55	4	220			
23	0	5	-	-			
	1	7	1	7			
	2	2	2	4	331		
	3	24	3	72			
	4	62	4	248		335	10960
	0	4	-	-			
	1	10	1	10			
	2	3	2	6	339		
	3	9	3	27			
	4	74	4	296			

Temperaturmessung : normal : 37,9°C
nach 20 Min.: 39,9°C
nach 60 Min.: 40,5°C

Versuchstier 9 (nach Einwirkung von Supronal)

Table 1. Distribution of the number of children per family				
Family size	Number of children			
	0	1	2	3
1	25	11	9	51
	11	2	3	4
	11	2	3	4
	11	2	3	4
2	15	11	27	43
	11	1	2	3
	11	1	2	3
	11	1	2	3
3	11	1	2	3
	11	1	2	3
	11	1	2	3
	11	1	2	3
4	11	1	2	3
	11	1	2	3
	11	1	2	3
	11	1	2	3

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plika- tions- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
13	0	12	-	-			
	1	2	1	2			
	2	8	2	16	302		
	3	28	3	84			
	4	50	4	200		280	7280
	0	10	-	-			
	1	5	1	5			
	2	2	2	4	258		
	3	48	3	144			
	4	35	4	105			
15	0	-	-	-			
	1	-	1	-			
	2	8	2	16	304		
	3	70	3	210			
	4	22	4	88		304	9360
	0	7	-	-			
	1	3	1	3			
	2	8	2	16	304		
	3	43	3	129			
	4	39	4	156			
17	0	8	-	-			
	1	2	1	2			
	2	5	2	10	307		
	3	45	3	135			
	4	40	4	160		308	6000
	0	6	-	-			
	1	7	1	7			
	2	5	2	10	309		
	3	36	3	108			
	4	46	4	184			
19	0	7	-	-			
	1	3	1	3			
	2	3	2	6	303		
	3	54	3	162			
	4	33	4	132		308	7120
	0	1	-	-			
	1	-	1	-			
	2	2	2	4	312		
	3	80	3	240			
	4	17	4	68			
21	0	-	-	-			
	1	2	1	2			
	2	13	2	26	288		
	3	80	3	240			
	4	5	4	20		284	10080
	0	-	-	-			
	1	2	1	2			
	2	18	2	36	280		
	3	78	3	234			
	4	2	4	8			

Versuchstier 10 (Normalwerte)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamt-zahl
	0	12	-	-			
	1	6	1	6			
	2	36	2	72	222		
	3	40	3	120			
1	4	6	4	24		216	9280
	0	8	-	-			
	1	17	1	17			
	2	35	2	70	211		
	3	36	3	108			
	4	4	4	16			
	0	10	-	-			
	1	6	1	6			
	2	38	2	76	220		
	3	46	3	138			
2	4	-	4	-		225	8600
	0	4	-	-			
	1	8	1	8			
	2	44	2	88	230		
	3	42	3	126			
	4	2	4	8			
	0	6	-	-			
	1	10	1	10			
	2	36	2	72	232		
	3	42	3	126			
3	4	6	4	24		229	8640
	0	16	-	-			
	1	4	1	4			
	2	22	2	44	226		
	3	54	3	162			
	4	4	4	16			

Mittlere Normalwerte: Phosphataseindex : 223
Leukocyten : 8950/mm³

Versuchstier 10 (nach Einwirkung von Supronal)

	0	10	-	-			
	1	4	1	4			
	2	30	2	60	234		
	3	54	3	162			
1	4	2	4	8		233	4760
	0	6	-	-			
	1	6	1	6			
	2	31	2	62	233		
	3	53	3	159			
	4	4	4	16			

Versuchstier 10 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multiplikationsfaktor	Phosphatasegehalt	Phosphatase-Index	Mittelwert der Phosphatase-Indices	Leukozyten-gesamtzahl
3	0	8	-	-			
	1	2	1	2			
	2	34	2	68	239		
	3	55	3	165			
	4	1	4	4		244	9320
	0	7	-	-			
	1	1	1	1			
	2	29	2	58	249		
	3	62	3	186			
	4	1	4	4			
5	0	12	-	-			
	1	6	1	6			
	2	36	2	72	226		
	3	44	3	132			
	4	4	4	16		247	8000
	0	8	-	-			
	1	8	1	8			
	2	18	2	36	268		
	3	40	3	120			
	4	26	4	104			
7	0	10	-	-			
	1	8	1	8			
	2	23	2	46	244		
	3	46	3	138			
	4	13	4	52		256	7400
	0	8	-	-			
	1	8	1	8			
	2	18	2	36	268		
	3	40	3	120			
	4	26	4	104			
9	0	5	-	-			
	1	5	1	5			
	2	15	2	30	293		
	3	42	3	126			
	4	33	4	132		279	7120
	0	3	-	-			
	1	8	1	8			
	2	28	2	56	263		
	3	45	3	135			
	4	16	4	64			
11	0	9	-	-			
	1	6	1	6			
	2	6	2	12	301		
	3	33	3	99			
	4	46	4	184		299	7280
	0	11	-	-			
	1	2	1	2			
	2	6	2	12	297		
	3	41	3	123			
	4	40	4	160			

Versuchstier 10 (nach Einwirkung von Supronal)

Tage	Gruppe	Anzahl Zellen in %	Multi- plikations- faktor	Phos- phatase- gehalt	Phos- phatase- Index	Mittel- wert der Phosphata- se-Indices	Leuko- zyten- gesamt- zahl
	0	2	-	-			
	1	3	1	3			
	2	5	2	10	302		
13	3	71	3	213			
	4	19	4	76		305	7920
	0	-	-	-			
	1	5	1	5			
	2	1	2	2	309		
	3	74	3	222			
	4	20	4	80			
	0	-	-	-			
	1	3	1	3			
	2	4	2	8	311		
15	3	72	3	216			
	4	21	4	84		323	8960
	0	1	-	-			
	1	-	1	-			
	2	1	2	2	336		
	3	58	3	174			
	4	40	4	160			
	0	-	-	-			
	1	3	1	3			
	2	3	2	6	320		
17	3	50	3	150			
	4	39	4	156		327	10200
	0	3	-	-			
	1	1	1	1			
	2	-	2	-	335		
	3	50	3	150			
	4	46	4	184			
	0	2	-	-			
	1	8	1	8			
	2	7	2	14	304		
19	3	50	3	150			
	4	33	4	132		312	6840
	0	1	-	-			
	1	9	1	9			
	2	5	2	10	319		
	3	40	3	120			
	4	45	4	180			
	0	3	-	-			
	1	7	1	7			
	2	16	2	32	274		
21	3	61	3	183			
	4	13	4	52		295	9000
	0	3	-	-			
	1	-	1	-			
	2	-	2	-	316		
	3	72	3	216			
	4	25	4	100			

Auswertung der Versuchsergebnisse:

Um aus den vorliegenden in Tabellen zusammengefaßten Versuchsergebnissen definitive Aussagen machen zu können, bedienen wir uns der statistischen Rechnung.

Zunächst ergibt sich die Frage, welche Beziehungen sich zwischen der Supronalapplikation an den verschiedenen Tagen und dem Phosphataseindex nachweisen lassen.

Bei unserer Aufgabenlösung gingen wir nach dem Schema der Korrelationsrechnung vor. Die Korrelationsanalyse hat die Abhängigkeit zweier zufälliger Variabler zum Gegenstand. Sie geht dabei von der Voraussetzung aus, daß die beiden zufälligen Variablen x und y eine verbundene zweidimensionale Normalverteilung haben, d.h. ihre Dichte ist gegeben durch eine Formel mit 5 Parametern, wobei der Parameter r als Korrelationskoeffizient bezeichnet wird.

Als unabhängige x -Variable wählten wir die Tage, während wir die jeweiligen Werte des Phosphataseindex als abhängige y -Variable ansahen.

Bei der Berechnung gingen wir wie folgt vor und bestimmten zunächst:

$\sum x$	$\sum y$
$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$	$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$
$\frac{(\sum x)^2}{n}$	$\frac{(\sum y)^2}{n}$
$S_{xx} = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$	$S_{yy} = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}$

n = Anzahl der Bestimmungen

Danach multiplizierten wir einzeln die Tage (x-Werte) mit den Phosphataseindices (y-Werte) und bildeten die Summe:

$$\sum xy$$

$$\frac{\sum x \sum y}{n}$$

$$S_{xy} = \sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}$$

Der Korrelationskoeffizient r wird nach folgender Formel berechnet:

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$

Er ist eine statistische Maßzahl, die es erlaubt, den zahlenmäßigen Zusammenhang zweier Variabler zu erfassen. Er kann alle Werte zwischen -1 und +1 einnehmen. Ist $r = 0$, so besteht zwischen den Variablen überhaupt keine Beziehung. Je weiter der r-Wert von 0 entfernt ist, um so stärker wird die Abhängigkeit.

Ist die Änderung der beiden Variablen gleichgerichtet, d.h. führt eine Vergrößerung der einen zu einer Vergrößerung der anderen Variablen, dann ist r positiv. Geometrisch zeigt sich das Bild einer steigenden Geraden. Führt die Vergrößerung der einen Variablen zu einer Verminderung der anderen, dann ist r negativ, geometrisch fällt die Gerade.

Um nun zu sehen, ob Abhängigkeiten bestehen, be-

rechneten wir die Korrelationskoeffizienten für jedes einzelne Versuchstier.

Um gleichzeitig etwas Definitives über die Verlässlichkeit der gefundenen Werte auszusagen, berechneten wir den t-Wert:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Der t-Wert erlaubt die Beurteilung, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß durch Zufall eine derartige oder im Sinne der Abhängigkeit noch extremere Anordnung der Einzelwerte zu erwarten ist.

Ist die Zufallswahrscheinlichkeit klein, d.h. kleiner als 1% ($P < 0,01$), dann kann eine zahlenmäßige Abhängigkeit zwischen den Werten angenommen werden; die Korrelationskoeffizienten gelten als gesichert. Liegt die Wahrscheinlichkeit zwischen 5% und 1% ($0,05 > P > 0,01$), wird der r -Wert als auffällig bezeichnet und muß mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Mit Ausnahme der Versuchstiere 4 und 5 waren die Werte bei Nr. 3, 6, 8, 9 und 10 kleiner als 1% und ließen sich damit sichern, während die Zufallswahrscheinlichkeit bei Nr. 1, 2 und 7 zwischen 5% und 1% liegt.

Wie aus den nun folgenden errechneten Werten ersichtlich ist, tragen alle Korrelationskoeffizienten ein positives Vorzeichen. Es handelt sich also um eine positive Korrelation, welche bedeutet, daß mit Zunahme der Tage und somit der Supronalapplikation auch

der Phosphataseindex größer wird.

Nach R e i c h können wir von einer mittelstarken (0,5 - 0,75), von einer starken (0,75 - 0,95) und von einer vollständigen (0,95 - 1) Korrelation sprechen.

<u>Versuchstiere:</u>	<u>r-Wert:</u>	<u>t-Wert:</u>	<u>P-Wert:</u>
1 (n=10)	+0,749	3,193	< 0,02
2 (n=10)	+0,725	2,986	< 0,02
3 (n=10)	+0,913	6,346	< 0,001
4 (n=10)	+0,565	1,941	< 0,1
5 (n= 7)	+0,726	2,368	< 0,1
6 (n=9)	+0,832	3,977	< 0,01
7 (n=9)	+0,781	3,309	< 0,02
8 (n=10)	+0,915	6,404	< 0,001
9 (n=10)	+0,975	12,301	< 0,001
10 (n=10)	+0,957	9,401	< 0,001

Nachdem nun die zahlenmäßige Beziehung zwischen zwei Größen gesichert ist, fragten wir uns weiter nach der Art der Abhängigkeit der beiden Variablen x und y. Die Änderung der y-Werte bei Änderung der x-Werte läßt sich in Form der Regressionsgeraden beschreiben. Die allgemeine Form der Geradengleichung lautet:

$$y = bx + a$$

Dabei ist b die Steigung der Geraden und a der Schnittpunkt der Geraden mit der y -Achse, d.h. der Wert der Gleichung für $x = 0$.

Man berechnet b nach folgender Formel:

$$b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$$

Der b -Wert wird auch als Regressionskoeffizient bezeichnet und gibt in unseren Fall die Steigung der alkalischen Phosphataseaktivität pro Tag an. Für unsere Versuchskaninchen errechneten wir die folgenden Geradengleichungen:

Versuchstiere:

1	$y = 5,62x + 163,22$
2	$y = 3,91x + 225,51$
3	$y = 6,59x + 211,26$
4	$y = 2,85x + 205,46$
5	$y = 2,88x + 268,46$
6	$y = 2,13x + 258,75$
7	$y = 2,93x + 236,75$
8	$y = 2,97x + 236,66$
9	$y = 5,64x + 209,11$
10	$y = 5,57x + 226,77$

Für alle 10 Versuchstiere gemeinsam erhielten wir die Gleichung:

$$y = 3,94x + 224,68$$

Bei der Berechnung der Regressionsgeraden wurden die

Werte nach der Pyrexalinjektion nicht berücksichtigt, sondern lediglich die Zeitspanne vom 1. Tag (nach der 1. Supronalinjektion) bis zum 19. Tag (nach der 10. Supronalinjektion).

Die graphische Darstellung finden wir im Anschluß an diese Arbeit.

In Fortführung der Versuchsauswertung interessierten wir uns ferner über das Verhalten der alkalischen Phosphataseaktivität vom Nüchternwert zum ersten Tag nach einmaliger Supronalinjektion und ebenso vom letzten Tag nach Supronaleinwirkung zum ersten Tag nach der Pyrexalgabe. Die Berechnung erfolgte nach dem Parameterfreien Test von Wilcoxon.

Da jedoch in dieser sowie in der Parallelarbeit zwei vom Durchschnitt extrem abweichende Nüchternwerte bei gleicher Versuchsdurchführung auftraten, zeigte sich ein Ausschlußtest als erforderlich.

Um die Lage dieser Extremwerte beurteilen zu können, berechneten wir den Mittelwert und die Standardabweichung ohne Extremwerte. Wir gingen dabei wie folgt vor:

$$\sum x = 1653$$

$$\sum x^2 = 344643$$

$$\frac{(\sum x)^2}{n} = 341551,125 \quad n=8$$

$$\frac{\sum x}{n} = \bar{x} = 206,625$$

$$S_{xx} = 3091,875$$

$$\begin{aligned}
 s &= \sqrt{\frac{S_{xx}}{n-1}} = \sqrt{441,696} = 21,015 \\
 6 s &= 126,09 \\
 \bar{x} - 6 s &= 80,535
 \end{aligned}$$

Die beiden extrem abweichenden Normalwerte der Versuchstiere 9 und 10 betrugen 84 und 91.

Nach Feststellung der Standardabweichungen der Werte des gleichen Tages, fanden sich die abweichenden Werte dieser Arbeit zwischen der 5 und 6 fachen Standardabweichung vom Mittelwert, während die Extremwerte der Parallelarbeit außerhalb von 6 s lagen. Die abweichenden Nüchternwerte wurden in beiden Arbeiten ausgeschlossen und so bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Nach dem Wilcoxon-Test wurden nun die Differenzen der Phosphataseindices (Normalwert - 1.Tag nach Supronal) ihrer absoluten Größe nach rangiert und die Summe der positiven und negativen Rangzahlen in folgende Formel eingesetzt:

$$\begin{aligned}
 |c| &= \left| (S_-) - \frac{n(n-1)}{4} \right| = \left| (S_+) - \frac{n(n+1)}{4} \right| \\
 |35 - 18| &= |1 - 18| \\
 17 &= 17 \\
 0,05 > P > 0,01 \\
 P_{0,05} &= 14 \\
 P_{0,01} &= 16
 \end{aligned}$$

n = 8 (nach Ausschluß von zwei abweichenden Normalwerten)

Ebenso bildeten wir die Differenzen zwischen dem 19. Tag (letzter Tag nach Supronal) und dem 21. Tag (erster Tag nach Pyrexal) und rechneten nach der oben angegebenen Formel (P f a n z a g l).

Dabei erhielten wir ebenfalls die Werte:

$$35 - 18 = -1 + 18$$

$$17 = 17$$

$$0,05 > P > 0,01$$

$$P_{0,05} = 14$$

$$P_{0,01} = 18$$

$n = 8$, da Versuchstier 9 und 10 nicht mit Pyrexal behandelt wurden.

Auch hier gibt P die Wahrscheinlichkeit an, daß derartige Kombinationen oder noch extremere Werte bei rein zufälliger Verteilung zu erwarten sind (Irrtumswahrscheinlichkeit).

Ein Vergleich mit der Tabelle (Pfanzagl.2, S.269) zeigt, daß für $n = 8$ die Annahmezahl 14 (95%ige Sicherheitswahrscheinlichkeit) und 18 (99%ige Sicherheitswahrscheinlichkeit) gilt, d.h. für unseren errechneten Wert 17 liegt die Zufallswahrscheinlichkeit bei 2%.

Schließlich fragten wir uns noch, ob Zusammenhänge zwischen den Leukocytenwerten und den Tagen oder den Leukocytenwerten und den Phosphataseindizes bestehen. Es ergibt sich jedoch keine Abhängigkeit (graph. Darstellung).

Außer dem erheblichen Leukozytenanstieg nach Pyrexal kam es an den übrigen Versuchstagen zu keinen nennenswerten Veränderungen der Leukozytenzahlen.

Erhöhte Temperaturen wurden bereits 20 Minuten nach der Pyrexalinjektion gemessen; in der folgenden Stunde stieg die Temperatur weiter an.

Zusammenfassend wurden bei der Auswertung folgende Ergebnisse gefunden:

1. Die alkalische Phosphataseaktivität wird bei der fortlaufenden Medikation von Supronal größer.
Es besteht zwischen beiden eine starke Abhängigkeit.
2. Eine Zunahme des Phosphataseindex fand sich schon vom Nüchternwert zum ersten Tag nach Supronal und
3. ein weiterer Anstieg vom letzten Tag nach Supronal zum ersten Tag nach Pyrexal.

Diskussion:

Obwohl die Bedeutung der alkalischen Phosphatase darin besteht, die hydrolytische Spaltung eines Phosphorsäureesters zu katalysieren und nach M a j n o und R o u i l l i e r die Phosphorsäureester zu synthetisieren, ist über die näheren Funktionen der Leukocytenphosphatase im einzelnen verhältnismäßig wenig bekannt. So lag auch dieser Arbeit der Gedanke zugrunde, mittels der Versuchsergebnisse neue Hinweise über eine evtl. Bedeutung zu erhalten.

Das ausschließliche Vorkommen der Leukocytenphosphatase in den reifen Zellelementen spricht nach R e m y und M e n d e für einen funktionellen Zweck der ausgereiften Zellen. Im allgemeinen wird auf die Bedeutung der Phosphatase bei verschiedenen Stoffwechselvorgängen hingewiesen. So erwähnen R e m y und M e n d e ihre Aufgabe im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, im Stoffwechsel der Nucleoproteide und anderer Eiweißverbindungen und besonders auch im Calcifizierungsprozeß, ferner die Rolle im Tubulussystem der Niere und der Darmschleimhaut, wo das Vorkommen der Phosphatase mit der Zuckerresorption verknüpft ist.

Zahlreiche Autoren beschäftigten sich in den letzten Jahren mit den Problemen der alkalischen Phosphatase, ihrer Aktivitätsveränderung bei Einwirkung verschiedener Faktoren. So zum Beispiel führten M i l l t s h a w und M o l l o n y in vitro an kochsalzaufgeschwemmten Suspensionen menschlicher polymorphkerniger Leukocyten verschiedene Untersuchungen mittels der biochemischen

Phosphatasebestimmungen nach V a l e n t i n e und B e c k durch. Sie erzielten dabei die nun folgenden Ergebnisse:

Bei der Phosphatasedarstellung spielt die Inkubationsdauer eine maßgebende Rolle. In den ersten zwei Stunden der Inkubationszeit kam es bei ihnen zum schnellen Aktivitätsanstieg, der bis zu 6 Stunden langsam andauerte. Niedere Temperatur (4°C) hemmte die Aktivität, hohe Temperatur (50°C) steigerte sie. Weiterhin wurde durch Zusatz eines bekannten Enzyminhibitors, Na-Cyanid, für 5 Minuten, die Aktivität vermindert. Eine mäßige Aktivitätssteigerung bewirkte die Zugabe von Magnesiumchloridlösung (Phosphataseaktivator). Folsäureantagonisten (Aminopterin und Amethopterin) hatten noch einen deutlichen Anstieg der Phosphataseaktivität zur Folge in Dosen von 0,25 mg/ml. Folsäure und B_{12} waren unter gleichen Bedingungen wirkungslos, ebenfalls Folininsäure. Wurde Folininsäure dagegen Folsäureantagonisten zugesetzt, so hemmte sie deren aktivitätssteigernde Wirkung.

Von den untersuchten radiomimetischen Cytostatika, darunter Urethan, Purinethol und TEM, hatten nur das letztere einen Effekt, welches die Phosphatase stark aktivierte. Schließlich erkannte man noch geringe Aktivitätssteigerung durch ACTH, während Cortison ohne Wirkung auf die Phosphatase blieb.

Nach Beobachtungen von S a u e r und R a u s c h - S t r o o m a n n scheint die Strahlenbehandlung keinen Einfluß auf die Leukocytenphosphatase zu nehmen.

Es ergibt sich somit die Frage, ob die heute soviel angewandten Sulfonamide eigentlich auch eine Veränderung der alkalischen Phosphatase in den Leukocyten bewirken. Zu diesem Zweck wurden Kaninchen mit Supronal behandelt. Dabei ergab sich, daß bereits nach der ersten Injektion, eine Zunahme der Phosphataseindices im Vergleich zu den Nüchternwerten zu erkennen war. Die nun folgenden Supronalgaben ließen eine starke Abhängigkeit von Injektionsmenge und Anstieg beobachten. Es entwickelte sich eine Korrelation zwischen Supronalinjektionen und Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase. Die Sulfonamide scheinen also einen Anstieg der Leukocytenphosphatase zu bewirken. Da es sich bei ihnen um antiinfektiöse Substanzen handelt, die mittels ihrer bakteriostatischen Wirkung die Phagocytose erheblich beschleunigen, kann in der Aktivitätssteigerung eine Bedeutung der alkalischen Phosphatase für die granulocytäre Abwehrfunktion gesehen werden. Für einen vermehrten Anstieg der Leukocyten durch die Supronalgaben ergab sich kein Anhalt.

In Fortführung der Untersuchungen wurde nun auch die praktische Bedeutung der alkalischen Phosphatasereaktion für die Klinik der Blutkrankheiten und zahlreicher anderer Erkrankungen studiert.

Das Problem der Phosphataseverteilung bei Leukämien wurde cytostatisch besonders von W a c h s t e i n , P l u m , K e r p o l a , sowie M i l t s h a w und M o l o n e y und biochemisch von V a l e n t i n e und B e c k und R e m y und M e n d e angegangen.

Alle genannten Autoren stellten bei der chronischen myeloischen Leukämie eine deutliche Erniedrigung der phosphatasepositiven Granulocyten fest, aber für die akuten Myelosen wurden auseinanderweichende Befunde mitgeteilt.

L a m b e r s konnte die Angaben für die chronische Myelose mit einer Erniedrigung der Phosphataseaktivität bestätigen, die sich auch unter der Therapie und der Remission nicht änderte. Nach ihm scheint eine Störung der gesamten Granulopoese und die Bildung eines minderwertigen Endproduktes vorzuliegen, die auch durch therapeutische Maßnahmen nicht wieder zu normalisieren ist. So nahmen auch R e m y und M e n d e aus ihren Phagocytoseuntersuchungen an, daß es sich bei der chronischen Myelose um eine funktionelle Minderwertigkeit der reifen Granulocyten handelt, die mit nur wenig alkalischer Phosphatase ausgestattet sind, und dieses Enzym auch bei fieberhaften Zuständen nicht zu aktivieren vermögen. Ihre Phagocytose ist dabei stark herabgesetzt.

Bei den akuten Leukosen dagegen fand L a m b e r s einen normalen oder erhöhten Anteil der phosphatasepositiven Granulocyten. Während die chronische Myelose also die gesamte Granulopoese betrifft, spielt sich nach seinen Angaben die akute Leukose nur auf der Stufe des Myeloblasten ab. In der Tat antworten die Granulocyten bei intakter Granulopoese immer mit einer gesteig-

gerten Phosphatasebildung auf fieberhafte Komplikationen, auch ist ihr Phagocytosevermögen nach R e m y und M e n - d e nicht beeinträchtigt.

Mittels der alkalischen Phosphatasereaktion versprach man sich in differentiadiagnostisch schwierigen Fällen eine wesentliche Erleichterung bei der Abgrenzung chronischer Myelosen.

Ob der Befund der alkalischen Phosphataseaktivitätsverminderung für die Unterscheidung der chronischen Myelose von anderen klinisch nur schwer abgrenzenden Krankheitsbildern charakteristisch ist, dieser Frage ging K n o b l a u c h nach. Er konnte der bisherigen Annahme nur bedingt zustimmen, denn er fand bei 25% der Gesunden eine niedere Phosphataseaktivität, bei einem Gesunden fehlte sie sogar ganz. Oft ließ sich auch bei Myelosepatienten alkalische Phosphatase in normalen Mengen nachweisen, aber dennoch beobachtete K n o b l a u c h bei der chronischen Myelose häufiger als bei Gesunden niedere Phosphataseaktivitätswerte. Durch diese Ergebnisse wird also die diagnostische Bedeutung der alkalischen Phosphatase für die chronische myeloische Leukämie etwas eingeschränkt.

Wie aus den Untersuchungsergebnissen bei verschiedenen Krankheiten hervorgeht, ist der Phosphatasegehalt der Granulocyten außerordentlich labil, er schwankt zwischen den einzelnen Patienten und im Verlauf der Erkrankung stark.

Einheitlich wurde von allen Autoren die Ansicht vertreten, daß es sich bei der Polycythaemia vera um eine erhöhte Phosphataseaktivität handelt (K n o b l a u c h , V a - l e n t i n e , B e c k , S a u e r , R a u s c h - S t r o o m a n n).

In den Arbeiten von I. S i r o l a und K. S i r o l a fehlte die alkalische Phosphatase in den Leukocyten bei hypochromer Anämie, bei kryptogenetischer Pernicio-sa, bei symptomatischer Polyglobulie, bei allergischen Affektionen, bei Kollagenkrankheiten (mit Ausnahme des Lupus erythematodes generalisatus), bei endokrinen und verschiedenen neurologischen Erkrankungen. Hohe Werte fanden sie bei Polycythaemia vera und akuten Infekten, mittlere Werte bei Panmyelopathie, Lymphogranulomatose, Bandwurm-Perniciosa, Myelom, Lebercirrhose und gewissen Leukämieformen.

Die Autoren L e o n a r d , I s r a e l s und W i l - k i n s o n fanden bei Polycythaemie, Morbus Hodgkin, Myelofibrosis, Retikulosarkom, Carcinomatose, hämoly-tische Anämie und Tuberkulose erhöhte Aktivität, dagegen war sie bei chronischer myeloischer Leukämie und akuter neutrophiler Leukämie stark reduziert oder fehlte voll-kommen.

K n o b l a u c h wies auf erhöhte Phosphatasewerte bei Herz- und Lungeninfarkten und cerebralen Insulten hin und bestätigte die hohen Werte bei Infekten, gewissen Neoplasmen außerhalb des hämopoetischen Systems und bei Morbus Hodgkin.

Eine erhebliche Aktivitätssteigerung fanden V a c a r i , S a b o t t o und M a n z a n i sowie V a l e n t i n e und B e c k auch unter gewissen Stressituationen.

Den intensivsten Phosphataseanstieg jedoch beobachtete L a m b e r s bei akut-fieberhaft-entzündlichen Erkrankungen aller Art, ein Ergebnis, über welches schon W a c h s t e i n , K a p l o w , W i l t s h a w , M o - l o n e y , P l u m und K e n n y berichteten.

L a m b e r s reproduzierte die Phosphataseaktivitätssteigerung bei fieberhaften Infekten auch im Pyriferversuch. Er legte das experimentell erzeugte Fieber im Sinne einer Stressituation aus und erklärte den Aktivitätsanstieg damit , daß alle Leukocyten die Fähigkeit in sich tragen, alkalische Phosphatase zu mobilisieren.

In der Tat läßt sich auch in dieser Arbeit die Phosphataseaktivitätssteigerung bei fieberhaften Infekten durch die Ergebnisse der mit Pyrexal behandelten Kaninchen voll bestätigen, Außerdem wäre zu erwähnen, daß es trotz der schon stattgefundenen Aktivitätserhöhung auf Grund der Sulfonamidbehandlung zusätzlich zu einem neuen Anstieg der alkalischen Leukocytenphosphatase kam. Diese Aktivitätssteigerung bei Fieber läßt so erneut auf eine Beziehung der alkalischen Phosphatase zum Infektgeschehen schließen.

Zusammenfassung:

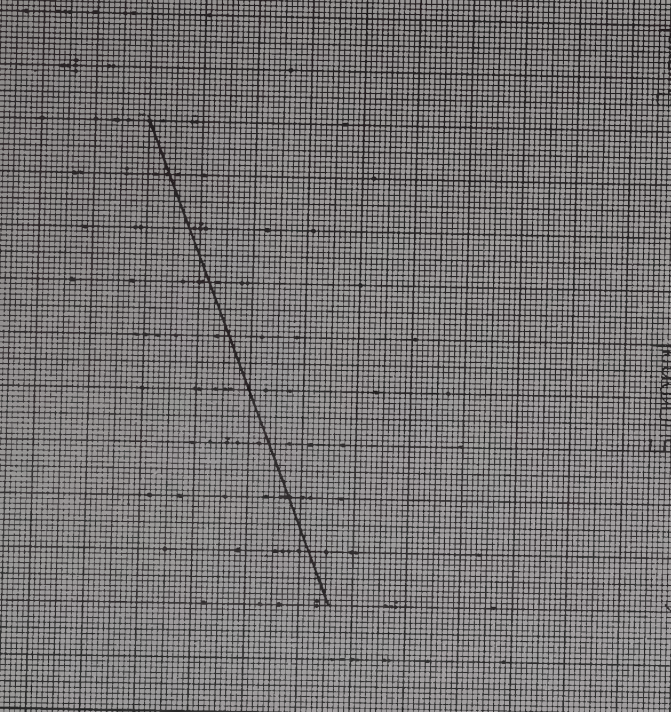
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels der histochemischen Untersuchungsmethode zu klären, ob zwischen der alkalischen Leukocytenphosphatase und den Sulfonamiden eine Relation besteht. Zu diesem Zweck behandelten wir 10 gesunde Kaninchen mit Supronal; abschließend wurde noch eine Pyrexalinjektion verabreicht. Bereits auf die erste Supronalgabe resultierte ein Anstieg der alkalischen Phosphatase, der sich bei fortlaufender Medikation weiter steigerte und auch statistisch gesichert werden konnte. Die Sulfonamide scheinen demnach eine Steigerung der alkalischen Leukocytenphosphatase zu bewirken, die jedoch in Abhängigkeit mit der gegebenen Menge steht.

Ein erneuter Anstieg nach der Pyrexalapplikation konnte die erhöhten Werte bei fieberhaften Infekten anderer Autoren voll bestätigen und ließ somit die Bedeutung der alkalischen Phosphatase für die granulocytäre Abwehrfunktion erkennen.

Versuchsreihe 1-10

Druckindex (y)

40
20
300
80
60
40
20
200
80
60
40
20
100



$$y_R = 15,94 x + 224,68$$

Druckindex

Zeit (x)

25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

Ph-Index (y)

Versuchstier 1

$$y = 562x + 16322$$

Supranal

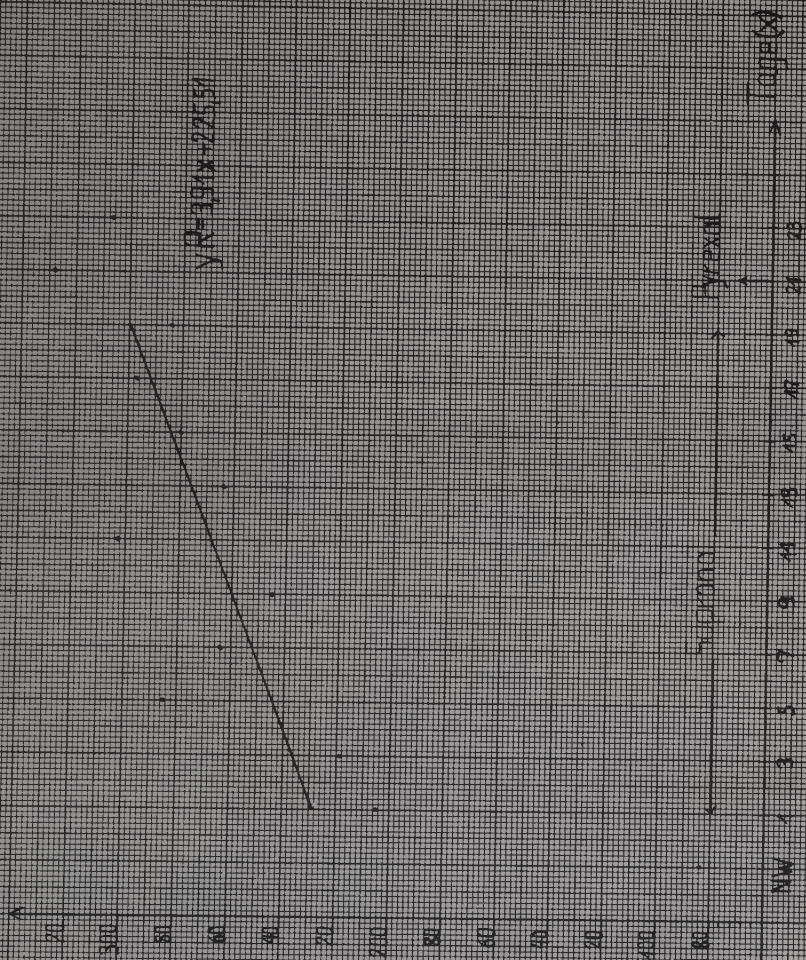
Pyrexal

Tage (x)

NW

Versuchstier 2

Ph-Index (y)



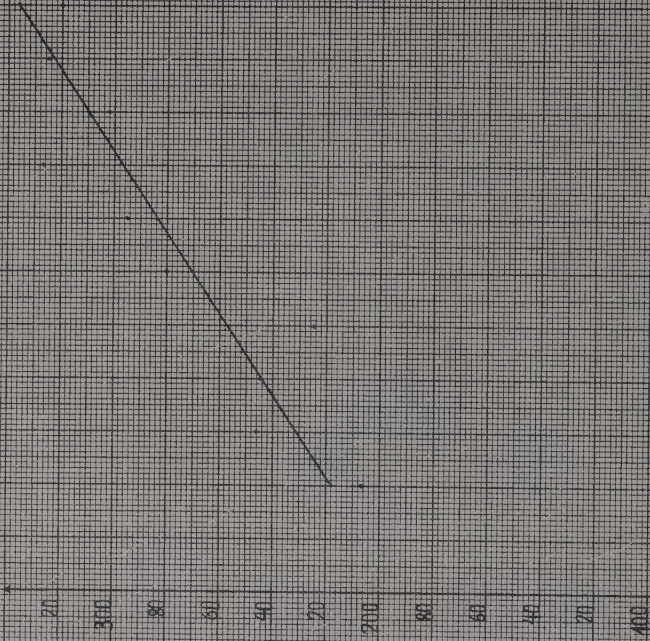
Grund → Pyrex

Tage (x)

NW 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25

Versuch 3

Ph-Index (y)

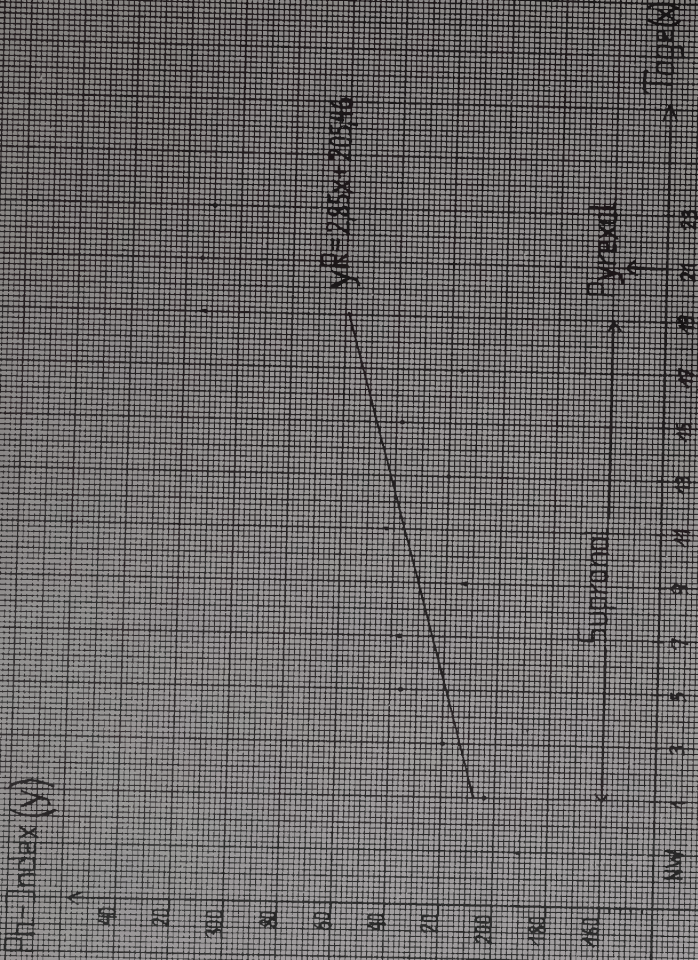


Subtotal

Tage (x)

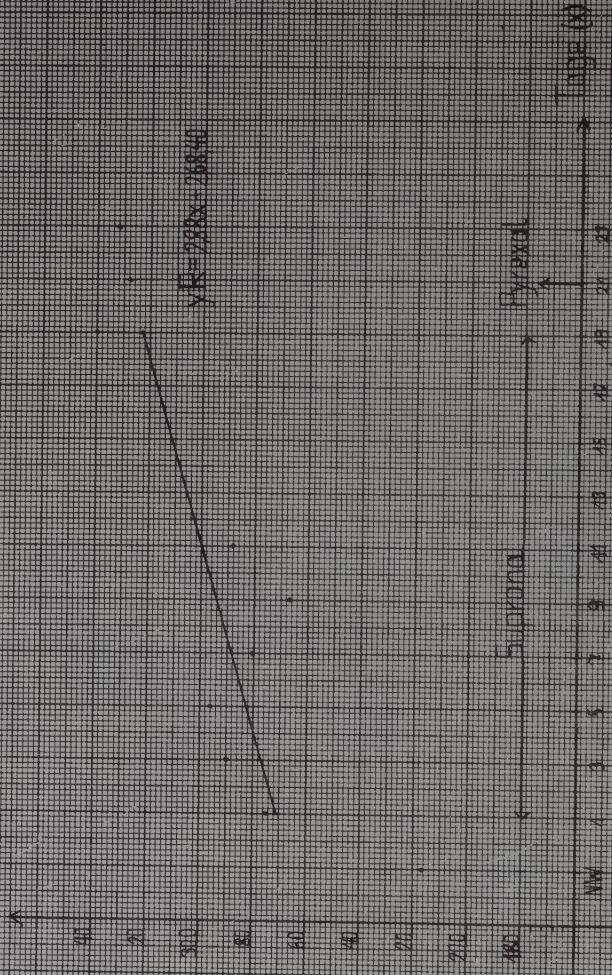
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

Versuchsleiter 4



Versuchstier 5

Ph_Index (y)



Supranal Pyrexal

NW

Version Slip 6

Fb-index(Y)



60
80
100
120
140
160
180
200

$$YR = 2,93X - 258,75$$

Suprand

Fy-pxd

Age(X)

18 19 20 21 22 23

18 19 20 21 22 23

Versuchsler 7

Th-Index (y)

↑

60

40

20

0

20

40

60

80

100

120

140

160

180

200

220

240

260

280

300

320

340

360

380

400

420

440

460

480

500

520

540

560

580

600

620

640

660

680

700

720

740

760

780

800

820

840

860

880

900

920

940

960

980

1000

1020

1040

1060

1080

1100

1120

1140

1160

1180

1200

1220

1240

1260

1280

1300

1320

1340

1360

1380

1400

1420

1440

1460

1480

1500

1520

1540

1560

1580

1600

1620

1640

1660

1680

1700

1720

1740

1760

1780

1800

1820

1840

1860

1880

1900

1920

1940

1960

1980

2000

2020

2040

2060

2080

2100

2120

2140

2160

2180

2200

2220

2240

2260

2280

2300

2320

2340

2360

2380

2400

2420

2440

2460

2480

2500

2520

2540

2560

2580

2600

2620

2640

2660

2680

2700

2720

2740

2760

2780

2800

2820

2840

2860

2880

2900

2920

2940

2960

2980

3000

3020

3040

3060

3080

3100

3120

3140

3160

3180

3200

3220

3240

3260

3280

3300

3320

3340

3360

3380

3400

3420

3440

3460

3480

3500

3520

3540

3560

3580

3600

3620

3640

3660

3680

3700

3720

3740

3760

3780

3800

3820

3840

3860

3880

3900

3920

3940

3960

3980

4000

4020

4040

4060

4080

4100

4120

4140

4160

4180

4200

4220

4240

4260

4280

4300

4320

4340

4360

4380

4400

4420

4440

4460

4480

4500

4520

4540

4560

4580

4600

4620

4640

4660

4680

4700

4720

4740

4760

4780

4800

4820

4840

4860

4880

4900

4920

4940

4960

4980

5000

5020

5040

5060

5080

5100

5120

5140

5160

5180

5200

5220

5240

5260

5280

5300

5320

5340

5360

5380

5400

5420

5440

5460

5480

5500

5520

5540

5560

5580

5600

5620

5640

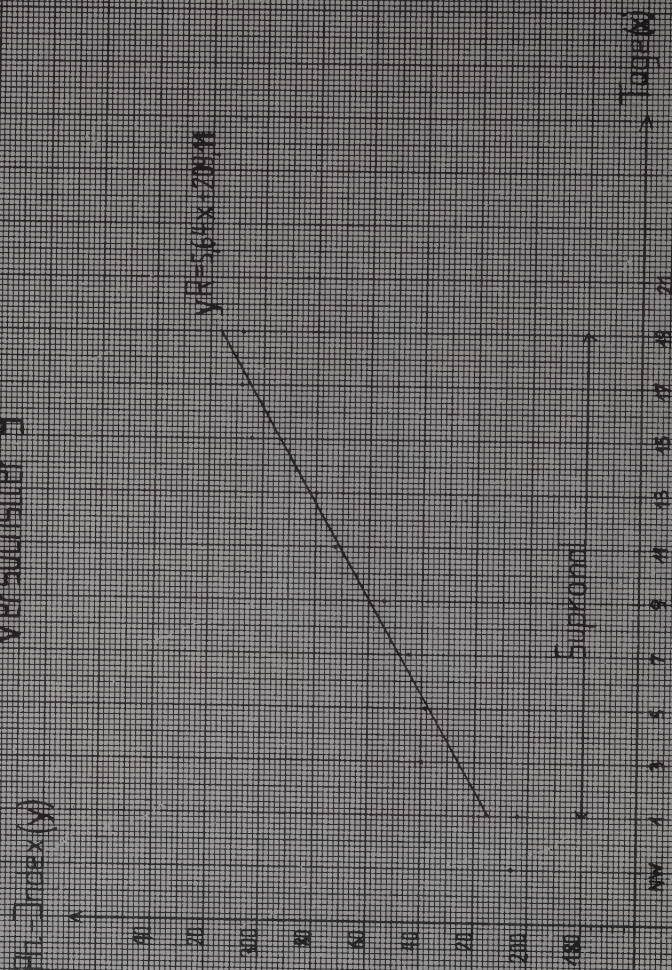
Versungstier 8

Pl_{int} (Y)

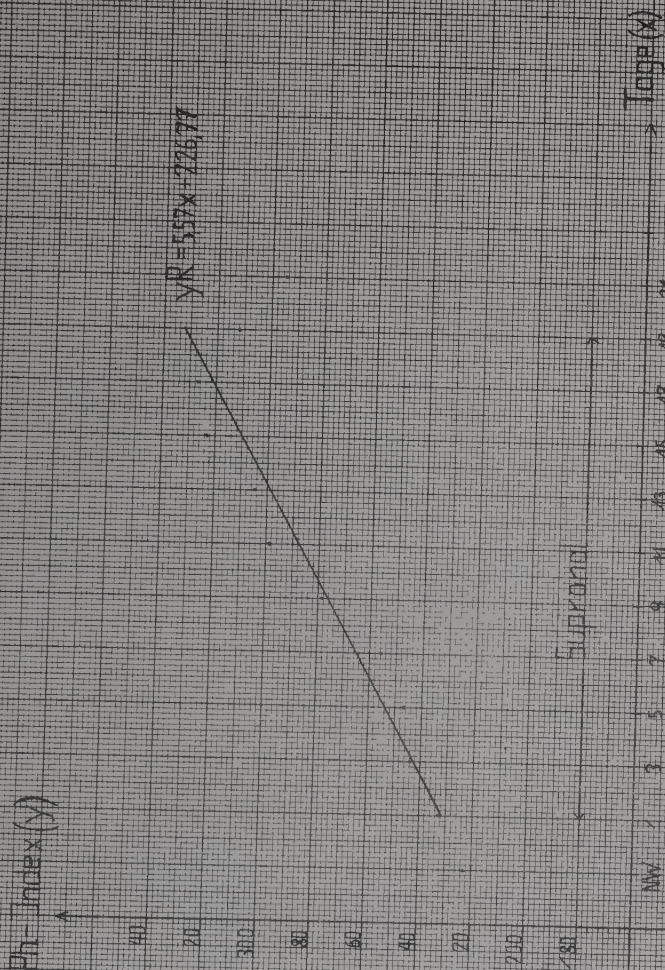
60
40
20
0
20
40
60
80
100



Versuchstier 9



Versuchster 10



↑ Ph-Index

20

40

60

80

100

120

140

160

180

200

220

240

260

280

300

320

340

360

400

440

480

520

560

600

640

680

720

760

Leukocyte

320

340

360

400

440

480

520

560

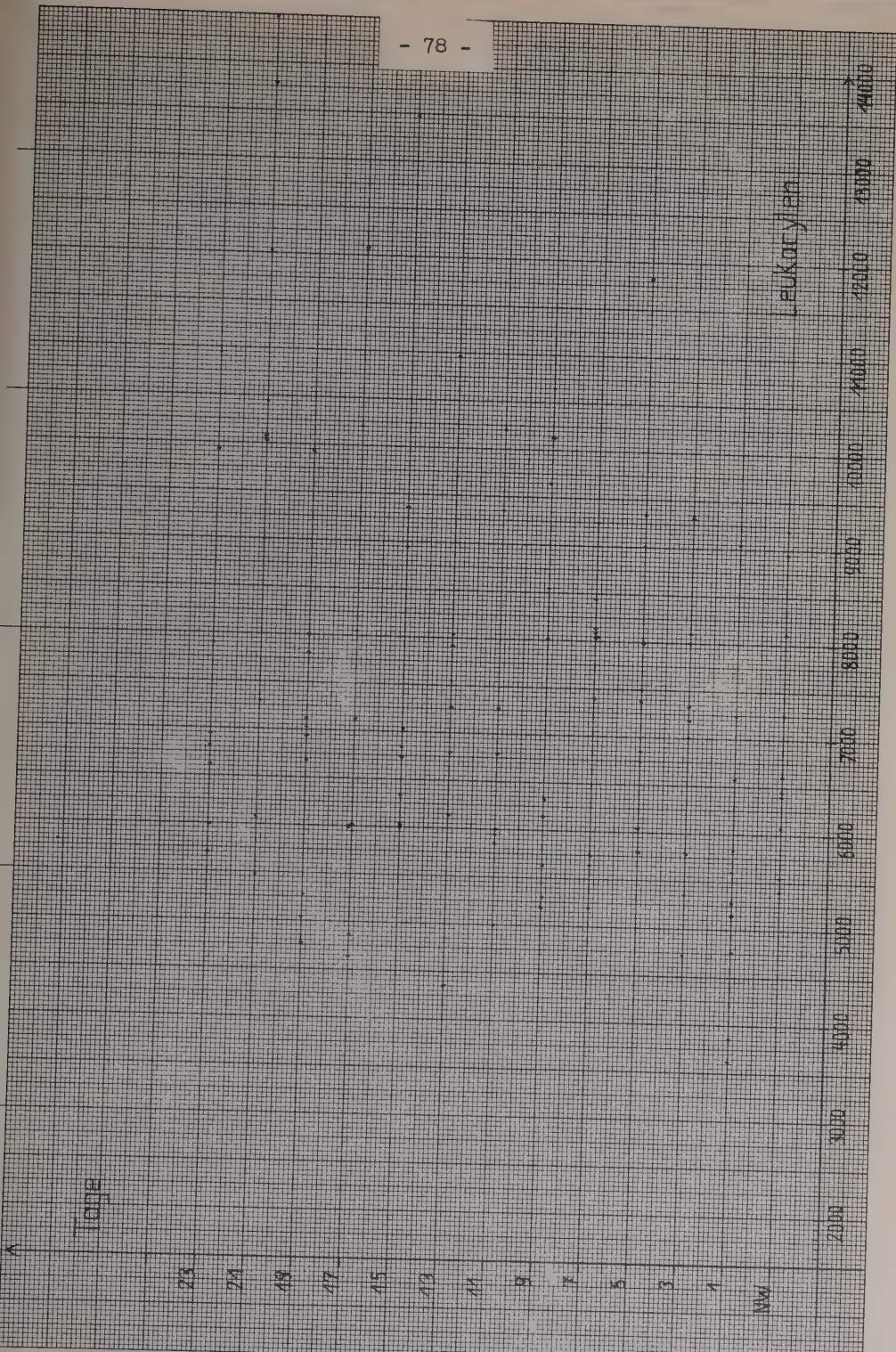
600

640

680

720

760



-L I T E R A T U R-

1. Deane, H.W., Barnett, R.J. und A.M. Seligman:
Phosphatasen. Handbuch d. Histochemie,
Bd. VII/1, Stuttgart (1960)
2. Fleisher, G.A.: Peptidasen in human leukocytes
Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 665, (1955)
3. Friederici, L.: Kinische Wochenschrift 1955, 1020
(Histochem. Methoden in der Hämatologie)
4. Gomori, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 42, 23 (1939)
J. Labor. a. Clin. Med. 37, 526 (1951)
Microscopic Histochemistry. The University of Chicago Press 1952
5. Haigh, W.F., und Rossitter, R.J.: Distribution of alkaline
and acid phosphatase in white cells.
Rev. Canad. Biol. 9, 75 (1950)
6. Kenny, J.J., und Moloney, W.C.: Blood 2, 293 (1957)
7. Kaplow, L.S.: A histochemical procedure for localising
and evaluating leucocyte alkaline phosphatase
activity in smears of blood a. marrow.
Blood 10, 1023 (1955)
8. Knoblauch, M.: Über die alkalische Phosphatase der neutrophilen Leukocyten.
Helvetia Medica Acta, 29, 143 (1962)
9. Kerpola, W.: Observation on the phosphatase content
of blood and bone marrow cells in normal
and pathologic hemopoiesis.
Blood, 6, 454 (1951)
10. Leonard, B.J., Israëls, M.C.G. und Wilkinson, J.F. :
Alkaline Phosphatase in the white cells
in leukaemia and leukaemoid reaktionen.
Dept. of Haematologie and Path.,
Royal Infirm. and Univ. Manchester
Lancet 1958, 1289-1292
11. Lambers, K. : Die alkalische Phosphataseaktivität der
Blutzellen bei Leukosen und anderen
pathologischen Zuständen.
Z. klin. Med. 155, 176-190, 1958

12. Müller, E. und Jochmann, H. : Zur Kenntnis des proteolytischen Leukozytenfermentes.
Münch. Med. Wochenschrift 1393, 1507,
1552, 2002 (1906)
13. Majno, G. und Rouillier, Ch. : Die alkalische Phosphatase in der Biologie des Knochengewebes.
Virch. Arch. 321, 1 (1951)
14. Merker, H. und Heilmeyer, L.: Schweiz. Med. Wochenschr.
89, 1061 (1959)
15. Plum, C.M.: Die alkalische Phosphatase in den Zellen des normalen und pathologischen Knochenmarks und des peripheren Blutes.
Act. haematolog. (Basel) 4. 73 (1950)
16. Polli, E. E.: Grundlagen und Praxis chemischer Tumorbearbeitung.
II. Freiburger Sympos. 1954
17. Pfanzagl, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik II
Band 747/747a
18. Remy, D. und Mende, H.J.: Über Eigenschaften leukämischer Blutzellen.
Ärztl. Forschung 1/389-1/379 (1957)
19. Reis, J. E.: Über die Aktivität der 5-Nucleidase in den tierischen und menschl. Geweben.
Encymologia 1, 183 (1937)
20. Reich, Th.: Idee und Praxis der mediz. Statistik
21. Sauer, H. und Rausch-Stroomann, J.G.: Über die alkalische Leukozytenphosphatase bei der Polycythämie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 202, 282-290 (1955)
22. Sirola, I. und Sirola, K.: Histochemical study of alkaline phosphatase in the leukocytes of blood and bone marrow in various diseases.
Acta haematolog. (Basel) 18, 313- 324 (1957)
23. Takamatsu, H.: Zit. bei Gomori

24. Vaccari, F. ,Sabotto,B. und Mancini, E.:
Alkaline phosphatase activity of
leukocytes in shock.
Blood 10, 730 (1955)
25. Valentine, W. N. und Beck, W.S. : Biochemical studies on
leukocytes I.
Phosphatase activity in health leuko-
cytoses and myelocytic leukemia.
J. Lab. Clin. Med. 38, 39 (1951)
- Biochemical studies on leukocytes II.
Phosphatase activity in chronic lymphatic
leukemia, acute leukemia and mis-
cellaneous hematologic conditions.
J. Lab. Clin. Med. 38, 245 (1951)
26. Wiltshaw, E. und Moloney, W. C. : Histochemical and bio-
chemical studies on leukocyte alkaline
phosphatase activity.
Blood 10, 1120 (1955)
- Studies on various factors influencing
leukocyte alkaline phosphatase activity.
J. Lab. Clin. Med. 47, 691- 699 (1956)
27. Wachstein, M.: Alkaline phosphatase activity in blood
and bone marrow cells.
J. Lab. Clin. Med. 31, 1 (1946)
- Histochemistry of leukocytes.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 1052 (1955)
- - - - -

LEBENS LAUF

Am 17. Januar 1940 wurde ich als Tochter des Stellmachermeisters Arno Zentgraf und seiner Ehefrau Liesbeth, geborene Hauguth, in Lieb-schütz/Saale als erstes Kind geboren.

Von 1946 bis 1953 besuchte ich die Volksschu-le meines Heimatortes und anschließend noch ein Jahr die Volksschule in Mittelsdorf/Rhön, nachdem meine Eltern ihren Wohnsitz nach dort verlegt hatten.

1954 wechselte ich auf die Oberschule in Derm-bach über und bestand nach 4 Jahren die Reife-prüfung erfolgreich.

Mein Medizinstudium begann ich im WS 1958 in Jena. Später setzte ich es an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort, wo ich im Sommer 1961 auch die Ärztliche Vorprüfung und nach Absolvierung der 6 klinischen Semester am 28.1. 1965 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Für die lebenswürdige Überlassung des Themas
und die Unterstützung bei der Auswertung der
Ergebnisse danke ich Herrn Professor Dr. med.
Friederici verbindlichst.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank für die
Anregung und statistische Beratung dieser Ar-
beit Herrn Professor Dr.phil.,Dr.med. Koller.
Nicht zuletzt bin ich Herrn Dr. Dudeck für die
freundliche Betreuung bei der statistischen
Auswertung zu Dank verpflichtet.

